

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

① Offenlegungsschrift
⑩ DE 196 17 487 A 1

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 33/10

②1 Aktenzeichen: 196 17 487.2
②2 Anmeldetag: 2. 5. 96
④3 Offenlegungstag: 6. 11. 97

DE 196 17 487 A 1

⑦1 Anmelder:
Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt, DE

⑦2 Erfinder:
Schwarz, Eugen, Dr., 64625 Bensheim, DE; Möschel,
Gernot, Dipl.-Ing., 64331 Weiterstadt, DE;
Tallavajhala, Siva, Dix Hills, N.Y., US

⑤4 Geschmacksverbesserung von Arzneimittelwirkstoffen

⑤7 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung des
Geschmacksbildes von festen Formulierungen, welche einen
oder mehrere Wirkstoffe enthalten.

DE 196 17 487 A 1

Die folgenden Angaben sind die vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

BUNDESDRUCKEREI 09. 97 702 045/340

6/22

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Verbesserung des Geschmacksbildes von festen Formulierungen, wie z. B. von wirkstoff- oder mineralstoffhaltigen Tabletten, und zwar sowohl des eigentlichen Geschmacks selbst als auch des sensorischen Empfindens im Mund.

Polyole und Polyolmischungen werden in großem Umfang als nicht Karies hervorrufende Zusatzstoffe und Trägerstoffe unter anderem für pharmazeutische Wirkstoffe, Kau- und Lutschtabletten und andere Produkte der Pharmaindustrie und als Komprimat in der Lebensmittelindustrie verwendet. Gewonnen werden Polyole in der Regel durch Hydrierung der ihnen zugrundeliegenden Zucker. In fester Form können sie sowohl durch Kristallisation als auch durch Sprühtrocknung erhalten werden. Der besondere Vorteil einiger Polyole liegt darin, daß sie auch zum direkten Verpressen ohne weitere Hilfs- und Zusatzstoffe geeignet sind.

Die bekannten Polyole, Mannit, Lactit, Isomalt und Xylit sind gering hygroskopisch, zeigen jedoch schlechtes Tablettierverhalten, was sich in geringer Tablettenhärte, Deckeln und hohem Abrieb der Tabletten bemerkbar macht. Grundsätzlich werden hohe Tablettenhärten angestrebt, da in festen Formulierungen Trägerstoffe häufig nur in geringen Mengen eingesetzt werden und Wirkstoffe die Tablettenhärten drastisch vermindern können, so daß eine gegebene Rezeptur nicht tablettierbar ist.

Während Lactit, Isomalt und Xylit in der Komprimatherstellung eher ungebräuchlich sind, wird Mannit in pharmazeutischen Formulierungen durchaus verwendet.

Der Einsatz von Mannit stellt jedoch einen erhöhten Arbeitsaufwand dar, da er in der Regel vor dem Verpressen mit den übrigen Bestandteilen der Rezeptur naßgranuliert werden muß. Erhältlich ist im Handel auch direkt tablettierbarer Mannit, mit dem sich jedoch nur unbefriedigende Härten erzielen lassen, verglichen mit denen bei Verwendung von Sorbit.

Mit Sorbit, insbesondere durch Sprühtrocknung hergestellt, werden sehr gute Tablettenhärten erhalten. Gleichzeitig weisen die hergestellten Komprimat besonders glatte Oberflächen auf. Aus einer Veröffentlichung von Basedow et. al. ist bekannt, daß Calciumcarbonat-haltige Tabletten durch Verpressen mit sprühgetrocknetem oder kristallinem Sorbit hergestellt werden können. Jedoch ist die Hygroskopizität von Sorbit höherer als die anderer Polyole. Dadurch ist seine Verwendbarkeit eingeschränkt. Auch ist in diesem Zusammenhang kein Hinweis in der Literatur zu finden, daß durch Sorbit oder ein anderes Polyol das Geschmacksbild einer Formulierung wesentlich verbessert werden könnte.

Bei der Formulierung oral zu verabreichender pharmazeutischer Zusammensetzungen bereitet in vielen Fällen nicht nur bei flüssigen Applikationsformen das vom Verwender empfundene Geschmacksbild Probleme. Insbesondere beim Kauen von Antacidum-Tabletten wird ein kreidiger Geschmack als unangenehm empfunden. Es wurde bislang wenig erfolgreich durch verschiedenste Zusatzstoffe versucht, diesen kreidigen Geschmack zu überdecken. Bekannte Antacida wiederum vermitteln im Mund einen unerwünschten kreidigen, seifigen Geschmack, der durch herkömmliche Zusatzstoffe nur schwach gemildert werden kann, jedoch beim Kauen weitgehend wieder auftritt.

Als problematisch hat sich auch bei verschiedensten Wirkstoffen ein als äußerst bitter empfundener Geschmack erwiesen. Eine Maskierung besonders bitterer oder kreidiger Wirkstoffe ist bisher auch durch den Zusatz von Geschmacks- oder Aromastoffen nicht gelungen. Es besteht zwar die Möglichkeit, entsprechende Wirkstoffe enthaltende Tabletten mit einem Überzug zu versehen, diese Methode ist jedoch ungeeignet, wenn eine schnelle Aufnahme des Wirkstoffs, die bereits beim Kauen der Tabletten über die Mundschleimhaut erfolgt, angestrebt wird.

Besondere Anforderungen werden auch an die Oberfläche von Tabletten gestellt, die gelutscht werden sollen, wie beispielsweise Haistabletten. Erwünscht ist hierbei eine glatte Oberfläche der eigentlichen Tablette, die während des Lutschens erhalten bleibt und sich nicht nach und nach aufräut.

Weiterhin werden heute im Bereich der Nahrungsergänzung (Vitamin- und Mineralstoffsupplementierung) vermehrt Lutsch- und vor allem Kautabletten angeboten. Insbesondere bei Tabletten zur Mineralstoffanreicherung ist der Trägeranteil sehr gering, so daß das Geschmacksbild weitgehend vom entsprechenden Mineralstoff geprägt ist.

Aufgabe dieser Erfindung ist es daher, ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, wodurch einerseits das Geschmacksbild von festen Formulierungen verbessert wird, gleichzeitig aber auch das sensorische Mundgefühl der hergestellten Produkte vorteilhaft beeinflusst wird.

Es wurde nun gefunden, daß das Geschmacksbild von festen Formulierungen verbessert werden kann, indem eine einen oder mehrere Wirkstoffe enthaltende Zusammensetzung - erhältlich durch Co-Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation mit mindestens einem Polyol, durch Verpressen in einer festen Darreichungsform hergestellt wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Verbesserung des Geschmacksbildes von festen Formulierungen, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine einen oder mehrere Wirkstoffe enthaltende Zusammensetzung, erhältlich durch Co-Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation mit mindestens einem Polyol, durch Verpressen in einer festen Darreichungsform herstellt. Die eingesetzte Gesamtmenge Polyol ist dabei so zu wählen, daß in dem nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten pulverförmige Substanzgemisch 90 bis 10 Gew.-%, insbesondere 75 bis 25 Gew.-% enthalten sind.

Die erfindungswesentliche Zusammensetzung ist dabei erhältlich durch Lösen von mindestens einem Polyol in Wasser und Lösen oder Suspendieren mindestens eines Wirkstoffs in einem Lösungsmittel und Versprühen des erhaltenen wäßrigen Gemischs in einem Luftstrom mit einer Temperatur von 120 bis 300°C, vorzugsweise 140 bis 190°C. Es ist aber auch möglich das erhaltene wäßrige Gemisch in einem Luftstrom mit einer Temperatur von 40 bis 120°C zu verwirbeln.

Dem wäßrigen Gemisch können vor der Co-Sprühtrocknung oder Wirbelschichtgranulation geschmackskorrigierende Substanzen und gegebenenfalls Farbstoffe hinzugefügt sein. Als geschmackskorrigierende Substanzen kommen u. a. natürliche oder synthetische Süßstoffe aus der Gruppe Saccharin, Aspartam®, Acesulfam K, Neohesperidin DC, Sucralose, Thaumatin oder Steviosid in Frage. Als Polyole sind solche aus der Gruppe Sorbit, Mannit, Lactit, Isomalt, Maltit Erythrit oder Xylit einsetzbar. Diese können in einer Menge von 90 bis 10 Gew.-%, insbesondere 75 bis 25 Gew.-% im hergestellten Produkt enthalten sein.

Gegenstand der Erfindung sind somit auch die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten festen Formulierungen mit verbessertem Geschmacksbild. In diesen Formulierungen können einerseits Mineralstoffe aus der Gruppe physiologisch verträglicher Ca-, Mg-, Na-, K-, Fe- und Zn-Salze in einer Menge von 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 25 bis 75 Gew.-%, gegebenenfalls Spurenelemente, sowie ein oder mehrere Vitamin(e) und gegebenenfalls ein oder mehrere eventuell bitter schmeckende Wirkstoffe enthalten sein.

Itin n dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Formulierungen können ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten sein. Solche Wirkstoffe können unter anderem sein Analgetika, Antacida oder andere. Diese Wirkstoffe können in einer Menge von 0,1 bis 70 Gew.-% enthalten sein.

Natürlich sind die im vorhergehenden Text gegebenen Gew.-%-Angaben so zu verstehen, daß die Wahl der Gewichtsprozente der eingesetzten Substanzen in der Summe 100 nicht übersteigen.

Der Begriff Polyol steht für Zuckeralkohole der allgemeinen Formel



wobei n für 2 bis 6, vorzugsweise 3 bis 4, steht, sowie deren dimere Anhydride, insbesondere $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_{11}$.

Insbesondere steht der Begriff Polyole für Hexite wie Sorbit und Mannit, Pentite wie Xylit, möglich sind aber auch C₄-Polyalkohole wie Erythrit oder C₁₂-Polyalkohole wie Lactit oder Maltit. Der Begriff Polyole steht aber auch für geeignete Kohlehydrate.

Zur Sprühtrocknung wird eine wäßrige Lösung von mindestens einem Polyol verwendet. Der Feststoffgehalt wird zuvor vorzugsweise durch Mischen bei einer Temperatur von bis 80°C mindestens einer Polyol-Lösung mit einer oder mehrerer Lösungen oder Suspensionen des oder der gewünschten Wirkstoffe im gewünschten Verhältnis auf etwa 30—80 Gew.-%, insbesondere 50 bis 72 Gew.-% eingestellt. Die Versprühung wird durch Zerstäuben mittels Düsen, vorzugsweise mittels eines Zentrifugalzerstäubers, in einem auf eine Temperatur von 120 bis 300°C, vorzugsweise 140 bis 190°C erwärmten, trockenen, zentrifugal eingeblasenen Luftstrom durchgeführt. Die Menge der zugeführten Polyollösung und der eingeblasenen Heißluft wird so abgestimmt, daß das erhaltene pulverförmige Substanzgemisch bis auf einen Wassergehalt von etwa 0,1 bis etwa 1 Gew.-%, gegebenenfalls im Fließbett, getrocknet wird. Auf jeden Fall sollte der Wassergehalt unterhalb 1 Gew.-% liegen.

Die Wirbelschichtgranulation wird, wie z. B. in P. Grassmann, F. Widmer "Einführung in die thermische Verfahrenstechnik" beschrieben, durchgeführt.

Aufgrund der besonderen Herstellungsart durch Versprühen einer wäßrigen Lösung ist es möglich, nicht wasserlösliche und wasserlösliche Zusätze, wie z. B. Zitronensaure, Süßstoffe, insbesondere Acesulfam K, Aspartam®, Saccharin, Cyclamat, Sucralose, Neohesperidin DC, Farbstoffe sowie pharmazeutische Wirkstoffe, wie z. B. Analgetika, Antacida und dergleichen, Vitamine und gegebenenfalls Spurenelemente homogen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen, bzw. festen Formulierung und den daraus hergestellten Tabletten zu verteilen.

Die gegebenenfalls zuzusetzenden Bindemittel sind dem Fachmann geläufig und dienen der Erhöhung der Festigkeit der Zusammensetzung. Als Bindemittel bevorzugt sind Cellulose-Derivate, insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Stärke.

Die so charakterisierten Polyol-Zusammensetzungen besitzen eine Reihe von vorteilhaften Tablettiereigenschaften:

Überraschenderweise kann festgestellt werden, daß durch das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen feste Formulierungen, insbesondere Tabletten, mit einem erheblich verbesserten Geschmacksbild und sensorischem Mundgefühl erhalten werden. Bei Verwendung von Formulierungen mit einem hohen Mineralstoffgehalt von bis zu 90 Gew.-% werden einerseits drastisch verbesserte Tablettiereigenschaften gefunden, andererseits sind die hergestellten Tabletten während des Verpackungsvorgangs durch einen wesentlich geringeren Abrieb gekennzeichnet. Auch werden bei Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bei gleicher Preßkraft, wie sie bei bekannten polyolhaltigen Formulierungen angelegt wird, härtere Tabletten mit glatteren Oberflächen erhalten. Dieses anfänglich empfundene verbesserte sensorische Gefühl im Mund wird auch beim Kauen oder Lutschen empfunden, da der sonst übliche kreidige, oder gegebenenfalls seifige Geschmack weitestgehend überdeckt ist. Überraschender Weise wird jedoch nicht nur das Geschmacksbild dieser Mineralstofftabletten verbessert. Auch Formulierungen, in die äußerst bitter schmeckende Wirkstoffe eingearbeitet sind, werden als wesentlich wohlschmeckender empfunden, da der Bittergeschmack nicht mehr so extrem durchschlägt.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der besseren Veranschaulichung der beschriebenen und beanspruchten Erfindung, sind jedoch nicht zur Einengung des Schutzbereichs auf diese Beispiele geeignet.

Beispiele

Beispiel 1

Antacidum-Tablette

Zusammensetzung der Tablettiermischung:

Calciumcarbonat	65,50%
Karion Instant	28,19%
Karion Pulver P300	4,70%
Chlorophyllin 100%	0,01%
Neohesperidin DC	0,10%
Pfefferminzarome Naefco	0,30%
(Fa. Firmenich)	
Mg-Stearat	1,00%

Mechanische Herstellung der Mischung

Calciumcarbonat und Sorbit (Karion Instant und Karion Pulver P300) werden in einem Turbulamischer 5 Minuten gemischt. Anschließend wird Chlorophyllin, Neohesperidin DC und das Pfefferminzaroma zugegeben und weitere 5 Minuten gemischt. Die Mischung wird durch ein Sieb mit einer Porenweite von 1 mm gegeben. Über die gesiebte Mischung wird Magnesiumstearat durch ein Sieb, das eine Porenweite von 250 µm aufweist, aufgesiebt und erneut 5 Minuten gemischt. Die so erhaltene Mischung wird tablettiert.

Herstellung der Mischung durch Co-Versprühen

Calciumcarbonat, Sorbit, Neohesperidin DC und Chlorophyllin werden in der vorher genannten Weise cogesprüht. Das cogesprühte Material und das Aroma werden im Turbulamischer vorgelegt, Magnesiumstearat über ein Sieb, das eine Porenweite von 250 µm aufweist, aufgesiebt und 5 Minuten gemischt. Die so erhaltene Mischung wird tablettiert.

Ergebnisse

	Mechan. Mischung	Cogesprühtes Material	5
Tablettierung (qualitativ)	Mischung rieselt sehr schlecht, Matritzenfüllung nicht immer vollständig, Deckeln der Tabletten	einwandfrei Tablettierung	10
Fließneigungswinkel	37,5°	32,6°	15
Tablettenhärte	40 N bei 19 KN (max. erzielbare Tablettenhärte)	129 N bei ca. 8 KN	20
S _{rel} Tablettengewicht	nicht auswertbar	0,19 %	25
Abrieb (Roche)	nicht auswertbar	0,37 %	
Sensorik	stark kreidiger Geschmack, Mundgefühl stark kreidig, sehr stumpf, Aroma wenig ausgeprägt, da vom kreidigen Geschmack maskiert	gut kaubare Tabletten ohne kreidiges Mundgefühl, Geschmack nur sehr schwach kreidig, Aroma gut erkennbar	30 35 40

Patentansprüche

1. Verfahren zur Verbesserung des Geschmacksbildes von festen Formulierungen, welche einen oder mehrere Wirkstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß man eine einen oder mehrere Wirkstoffe enthaltende Zusammensetzung, erhältlich durch Co-Sprühtrocknung bzw. Wirbelschichtgranulation mit mindestens einem Polyol, bzw. Kohlehydrat durch Verpressen in einer festen Darreichungsform herstellt.
2. Verfahren nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Zusammensetzung verwendet, welche geschmackskorrigierende Substanzen und gegebenenfalls Farbstoffe enthält.
3. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1–2, erhältlich durch Lösen von mindestens einem Polyol in Wasser und Lösen oder Suspendieren mindestens eines Wirkstoffs in einem Lösungsmittel und Versprühen des erhaltenen wäßrigen Gemischs in einem Luftstrom mit einer Temperatur von 120 bis 300°C, insbesondere 140 bis 190°C.
4. Zusammensetzung nach den Ansprüchen 1–2, erhältlich durch Lösen von mindestens einem Polyol in Wasser und Lösen oder Suspendieren mindestens eines Wirkstoffs in einem Lösungsmittel und Verwirbelung des erhaltenen wäßrigen Gemischs in einem Luftstrom mit einer Temperatur von 40 bis 120°C.
5. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens
 - a) einen Wirkstoff,
 - b) ein Polyol,
 - c) gegebenenfalls einen natürlichen oder synthetischen Süßstoff und gegebenenfalls einen Farbstoff enthält.
6. Zusammensetzung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Süßstoff aus der Gruppe Saccharin, Aspartam®, Acesulfam K, Neohesperidin DC, Sucralose, Thaumatin oder Steviosid enthält.
7. Zusammensetzung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens einen oder mehrere Polyol(e) aus der Gruppe Sorbit, Mannit, Lactit, Isomalt, Maltit, Erythrit

oder Xylit enthält.

8. Feste Formulierung mit verbessertem Geschmacksbild, hergestellt nach einem Verfahren gemäß der Ansprüche 1—2.

9. Feste Formulierung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß darin 10 bis 90 Gew.-%, insbesondere 25 bis 75 Gew.-%, Mineralstoffe aus der Gruppe physiologisch verträglicher Ca-, Mg-, Na-, K-, Fe- und Zn-Salze, gegebenenfalls Spurenelemente und gegebenenfalls ein oder mehrere Vitamine, sowie und gegebenenfalls ein oder mehrere eventuell bitter schmeckende Wirkstoffe enthalten sind.

10. Feste Formulierung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß darin ein oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe Analgetika, Antacida enthalten sind.

11. Feste Formulierung gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß darin ein oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe in einer Menge von 0,1 bis 70 Gew.-% enthalten sind.